临床研究

小剂量利多卡因复合氯胺酮对老年胃肠道肿瘤患者术后早期认知功能的影响

朱 茗[1],李元海[1],万宗明[2],张多志[2],王溪银[2]
[1]安徽医科大学第一附属医院麻醉科,安徽 合肥 230022;[2]马鞍山市人民医院麻醉科,安徽 马鞍山 243000

摘要:目的 观察静脉注射小剂量利多卡因和氯胺酮进行麻醉干预对老年胃肠道肿瘤患者术后早期认知功能的影响。**方法** 选择拟行择期手术的老年胃肠道肿瘤患者60例,年龄63~82岁,ASA分级Ⅰ~Ⅲ级。采用随机数字表法,将患者分为干预组(Ⅰ组)和对照组(Ⅱ组),每组30例。静脉诱导气管插管后,I组静注利多卡因和氯胺酮各0.5 mg/kg,继以利多卡因0.5 mg/(kg·h)持续输注直至术毕;Ⅱ组静注等容量的生理盐水。分别在术前3 d和术后2 d对患者进行神经心理学测试,计算术后成绩与术前基础值的差值(X值),记录术后认知功能障碍(POCD)的发生情况。分别于麻醉诱导前(T_0)、术毕时(T_1)、术后1天(T_2)及术后2天(T_3)抽取外周静脉血,ELISA法分别检测S-100β蛋白、神经元特异性烯醇化酶(NSE)及IL-6浓度。**结果** X值比较,与Ⅱ组比较,Ⅰ组数字符号测试、累加测试及循迹连线测试A均显著降低(P<0.05)。Ⅰ组和Ⅱ组POCD发生率分别为6.7%和33.3%,Ⅰ组显著低于Ⅱ组(P<0.05)。T_1时点,Ⅰ组S-100β蛋白、NSE及IL-6浓度均显著低于Ⅱ组(P<0.05);T_2时点,Ⅰ组NSE及IL-6浓度均显著低于Ⅱ组(P<0.05);T_3时点,Ⅰ组IL-6浓度显著低于Ⅱ组(P<0.05)。**结论** 术中静注小剂量利多卡因和氯胺酮进行麻醉干预可以降低老年胃肠道肿瘤患者术后早期认知功能障碍的发生率,可能与其降低血清S-100β蛋白、NSE及IL-6浓度有关。
关键词:利多卡因;氯胺酮;老年;胃肠道肿瘤;术后认知功能障碍;S-100β;神经元特异性烯醇化酶;白细胞介素6

Effects of small-dose lidocaine combined with ketamine on early postoperative cognitive function in elderly patients undergoing gastrointestinal tumor surgery

ZHU Ming[1], LI Yuanhai[1], WAN Zongming[2], ZHANG Duozhi[2], WANG Xiyin[2]
[1]Department of Anesthesiology, First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China; [2]Department of Anesthesiology, People's Hospital of Ma'anshan City, Ma'anshan 243000, China

Abstract: Objective To observe the effects of anesthetic intervention with small-dose lidocaine and ketamine on early postoperative cognitive function in elderly patients undergoing surgeries for gastrointestinal tumors. **Methods** Sixty patients (ASA I-III, aged 63-82 years) scheduled for surgeries for gastrointestinal tumors were randomized into intervention group (n=30) and control group (n=30). After intravenous induction and tracheal intubation, the patients in the interventional group received intravenous infusion of 0.5 mg/kg lidocaine and 0.5 mg/kg ketamine, followed by continuous infusion of lidocaine at the rate of 0.5 $mg \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$ till the end of the operation; the patients in the control group received saline infusion only. The cognitive function of the patients was assessed at 3 day before and 2 day after the operation using comprehensive neuro-psychological tests. Peripheral venous blood was extracted before anesthesia induction (T_0), at the end of the surgery (T_1), and at 1 day (T_2) and 2 days (T_3) after the operation for measurement of serum S-100β protein, NSE and IL-6 levels using ELISA. **Results** The difference between the test scores before and after the operation (X values) was significantly smaller in the intervention group than in the control group (P<0.05). The intervention group showed a significantly lower incidence rate of postoperative cognitive dysfunction (POCD) than the control group (6.7% *vs* 33.3%, P<0.05). Compared with the control group, the intervention group exhibited significantly lower serum levels of S-100β protein, NSE and IL-6 at T_1 (P<0.05), significantly lower NSE and IL-6 levels at T_2 (P<0.05) time point, and significantly lower IL-6 level at T_3 (P<0.05). **Conclusion** Intravenous injection of small-dose lidocaine and ketamine during the operation can reduce the incidence of POCD in elderly patients undergoing surgeries for gastrointestinal tumors possibly in relation to decreased serum S-100β, NSE and IL-6 levels.
Key words: lidocaine; ketamine; elderly patients; gastrointestinal tumor surgery; postoperative cognitive dysfunction; S-100β; neuron-specific enolase; interleukin-6

术后认知功能障碍(POCD)是指术前认知功能正常的患者术后出现记忆力、定向力及抽象思维能力异常,可同时伴有性格的改变及社会活动能力的减退,是麻醉手术后常见的中枢神经系统并发症[1],尤其多见于老年患者,目前尚无确切有效的防治措施。利多卡因和氯胺酮均为临床常用的麻醉药,且价格低廉。有研究表明单独应用利多卡因或氯胺酮可减少老年患者POCD的发病率[2-3],而有关复合使用此两药对老年患者POCD的影响的报道较少。有动物实验证实,利多卡因复合氯

收稿日期:2014-11-24
基金项目:安徽省科技攻关计划项目(1301042204)
作者简介:朱 茗,主治医师,在读硕士,E-mail: zbp1231@sina.com
通信作者:李元海,主任医师,教授,博士生导师,E-mail: liyuanhai-1@163.com

胺酮可减少和降低脑缺血/再灌注后大鼠神经细胞坏死和凋亡的发生[4]。本研究拟观察采用静脉输注小剂量利多卡因和氯胺酮进行麻醉干预,对老年胃肠道肿瘤患者术后早期认知功能及血清S-100β蛋白、NSE和IL-6浓度的影响,以期发现减轻老年患者POCD的方法及可能机制。

1 资料与方法

1.1 病例资料与分组

本研究已获本院伦理委员会批准,患者签署了知情同意书。选择拟行择期胃肠道肿瘤手术老年患者60例,均为初次开腹手术。男26例,女34例,年龄63~82岁,ASA分级Ⅰ~Ⅲ级,体质量43.5~79.0 kg。所有患者术前无长期服用镇静剂、抗抑郁药、抗炎药物或免疫调节剂、精神障碍和心脏、神经系统手术、脑血管意外病史以及严重的视听觉障碍,排除文盲,简易智能量表(MMSE)基础评分≥20分。采用随机数字表法,将患者随机分为干预组(Ⅰ组)和对照组(Ⅱ组),每组30例。

1.2 麻醉方法

未给予麻醉前用药,患者入室后建立外周静脉通道,常规监测心电图(EKG)、血压(BP)、心率(HR)、脉搏血氧饱和度(SpO_2)。两组均采用全凭静脉麻醉。麻醉诱导静注:咪达唑仑0.03~0.05 mg/kg,依托咪酯0.2~0.3 mg/kg,芬太尼2~3 μg/kg和顺苯磺酸阿曲库铵0.15 mg/kg,肌松满意后经口明视插入ID(7.0~8.0) mm单腔气管导管,行机械通气(IPPV),潮气量(8~10) mL/kg,呼吸频率10~12次/min,吸呼比1∶2,维持$PetCO_2$ 35~45 mmHg。麻醉维持:丙泊酚(1~3)mg/(kg·h)、雷米芬太尼(0.08~0.3)μg/(kg·min)及顺苯磺酸阿曲库铵(0.04~0.06)mg/(kg·h)持续泵注,间断静注芬太尼,使脑电双频指数(BIS)值维持在40~60。术中维持平均动脉压(MAP)和HR稳定,以小剂量去氧肾上腺素或麻黄碱静注纠正低血压,使其波动幅度不超过基础值±20%,维持SpO_2>97%,采用变温毯保温,维持鼻咽温度36~37 ℃。术毕达到拔管指征后拔除气管导管。Ⅰ组于静脉诱导气管插管后,静注利多卡因和氯胺酮各0.5 mg/kg,继以1%利多卡因0.5 mg/(kg·h)持续输注直至术毕;Ⅱ组静注等容量的生理盐水。术后采用静脉输注0.03~0.05%吗啡2 mL/h进行镇痛,持续2 d。

1.3 观察指标

记录手术时间、麻醉时间、麻醉药剂量、出血量、输血量、输液量、尿量及术后2 d(T_3)视觉模拟评分法(VAS)值。分别于麻醉诱导前(T_0)、术毕时(T_1)、术后1 d(T_2)及术后2 d(T_3)抽取外周静脉血3 mL,用ELISA分别检测S-100β蛋白、NSE及IL-6浓度(试剂盒由苏州卡尔文生物科技有限公司提供)。

1.4 神经心理学测试方法

前期工作中,在社区依据入选标准,选择30位健康老人(≥60岁)作为对照组,男女各15例。由同一测试人员对其进行两次神经心理学测试,时间间隔为5 d。计算得出对照组各个单项测试项目的基准值(第一次测试值)的标准差。术前对入选者进行MMSE评分,剔除评分<20分者。由同一位对分组不知情的医师分别于术前3 d和术后2 d实施:数字符号测试;累加测试;数字广度-顺向测试;数字广度-逆向测试及循迹连线测试A,均在19∶00~20∶00进行。POCD诊断采用国际POCD研究小组推荐的判断标准[5]。

1.5 统计学方法

采用SPSS17.0软件系统进行分析,计量资料用均数±标准差表示,组内比较采用配对*t*检验,组间比较采用独立样本*t*检验,计数资料采用卡方检验,*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

两组患者年龄、性别、体质量、术前合并高血压和或糖尿病情况、ASA分级、受教育年限、术前MMSE评分、手术时间、麻醉时间、麻醉药剂量、出血量、输血量、输液量、尿量及T_3时点VAS值比较差异无统计学意义(*P*>0.05,表1)。

表1 两组患者一般情况比较

Tab.1 General demographic and clinical data in the two groups (*Mean*±*SD*, *n*=30)

Index	Group I	Group II
Age (year)	71.9±3.8	73.1±4.2
Sex ratio(male/female)	13/17	13/17
Weight (kg)	59.3±8.1	61.7±8.9
Hypertension/Diabetes mellitus/ Hypertension and Diabetes mellitus	10/4/2	11/3/2
ASA (I/II/III)	5/21/4	4/22/4
Education (year)	5.9±2.3	6.2±2.4
Preoperative MMSE	27.3±1.7	26.9±1.4
Operative time (min)	189.3±37.9	194.7±39.6
Anesthetic time (min)	236.2±41.7	233.7±38.2
Propofol (mg)	367.3±39.1	381.9±37.5
Etomidate (mg)	15.6±2.3	16.7±1.9
Midazolam (mg)	2.4±0.2	2.4±0.1
Fentanyl (μg)	357.4±29.1	366.9±31.3
Remifentanil (μg)	2176.8±218.3	2246.1±231.7
Amount of bleeding (mL)	407.2±145.9	389.7±138.1
Amount of blood transfusion (mL)	387.5±125.7	385.6±123.9
Amount of transfusion (mL)	2277.9±273.2	2306.2±291.7
Amount of urine (mL)	431.5±111.9	452.3±123.2
VAS	2.1±0.7	2.0±0.5

2.2 神经心理学测试结果

术后成绩与术前基础值的差值(X值)比较,与Ⅱ组比较,Ⅰ组数字符号测试、累加测试及循迹连线测试A均显著降低(P<0.05)。术后与术前成绩比较:Ⅱ组数字符号测试、累加测试及循迹连线测试A有显著差异(P<0.05,表2)。术后2 d,Ⅰ组有2例(6.7%)发生POCD,Ⅱ组有10例(33.3%)发生POCD,Ⅰ组显著低于Ⅱ组(P<0.05)。

表2 两组患者术前术后神经心理学测试结果比较

Tab.2 Preoperative and postoperative neuropsychological test results in the two groups (*Mean*±*SD*, *n*=30)

Test project	Group	Preoperative 3 d	Postoperative 2 d	X value
Digit symbol	I	17.6±7.8	16.9±7.1	0.81±0.69#
	II	17.9±7.3	13.2±4.9*	4.91±1.79
Accumulation	I	69.3±7.1	66.7±6.9	2.43±0.79#
	II	67.9±5.9	51.3±5.7*	17.13±1.03
The digit span forward	I	6.13±1.23	5.92±1.07	0.21±0.16
	II	6.27±1.17	6.08±1.11	0.19±0.07
The digit span backward	I	4.21±0.73	4.11±0.81	0.11±0.08
	II	4.13±0.71	4.25±0.67	0.12±0.04
Trail making A	I	67.3±13.7	69.1±15.1	2.13±1.41#
	II	65.1±13.3	83.5±14.7*	17.71±1.43

Compared with group II, #P<0.05; Compared with preoperative, *P<0.05.

2.3 血清学指标

组间比较:T_1时点,I组S-100β蛋白、NSE及IL-6浓度均显著低于Ⅱ组(P<0.05)。T_2时点,Ⅰ组NSE及IL-6浓度均显著低于Ⅱ组(P<0.05)。T3时点,Ⅰ组IL-6浓度显著低于Ⅱ组(P<0.05)。组内比较:与T_0比较,T_1时点,Ⅱ组S-100β蛋白、NSE及IL-6浓度均显著增高(P<0.05);T_2时点,Ⅱ组NSE及IL-6浓度均显著增高(P<0.05)。T_3时点,Ⅱ组IL-6浓度显著增高(P<0.05)。Ⅰ组各时间点无显著差异(表3)。

表3 两组患者各时点血清学指标比较

Tab.3 Comparison of serum S-100β, NSE, and IL-6 levels between the two groups at each time point (*Mean*±*SD*, *n*=30)

Index	Group	T_0	T_1	T_2	T_3
S-100β (μg/L)	I	0.19±0.03	0.21±0.03#	0.20±0.02	0.19±0.02
	II	0.20±0.02	0.28±0.03*	0.22±0.03	0.21±0.02
NSE (μg/L)	I	5.73±1.89	6.14±1.82#	5.98±1.73#	5.90±1.98
	II	5.79±2.01	10.2±3.11*	11.56±2.74*	5.97±1.69
IL-6 (pg/mL)	I	21.53±3.07	22.7±2.95#	22.98±3.01#	21.91±3.07#
	II	20.97±3.14	38.3±5.15*	39.71±4.77*	35.58±3.62*

#P<0.05 *vs* group II; *P<0.05 *vs* preoperative levels.

3 讨论

随着老年化社会的到来和麻醉管理水平的不断提高,将有大量的老年甚至高龄患者接受手术治疗。POCD是老年患者常见的术后中枢神经系统并发症,不仅降低患者生活质量,而且给家庭和社会带来沉重的负担。POCD的病因尚不清楚,故目前仍无可靠的防治措施。

利多卡因是临床常用的局部麻醉药和抗心律失常药。有研究证实,在人体静脉注射利多卡因既可收缩颅内大血管,减少脑血流,降低颅内压;又可同时扩张颅内受损部位的微血管,改善创伤区域的微循环,增加缺血缺氧脑组织的血供[6]。目前认为利多卡因的脑保护机制主要是:通过阻滞钠离子通道,维持细胞线粒体膜的完整性,减少缺血早期细胞色素C的释放,进而抑制Caspase-3激活,减少细胞凋亡,且其保护作用可持续数周[7]。但是大剂量和高浓度的利多卡因有一定的神经

(下转封三页)

(上接1078页)
毒性作用。崔伟华等[8]认为,术中输注33 μg/(kg·min)利多卡因不增加麻醉风险。本研究中,我们选用1%利多卡因0.5 mg/(kg·h)持续输注,术后亦未发生舌及口周麻木、视觉障碍、金属味觉及谵妄等中毒反应。据报道,利多卡因和丙泊酚联合应用能够增强脑细胞内抗氧化酶的活性,使脑组织的抗氧化能力增强,从而减轻氧自由基对脑细胞的损伤,进而起到脑保护作用[9]。本研究中,干预组POCD发生率显著低于对照组,可能与术中麻醉维持选用丙泊酚持续泵注有一定的关系。氯胺酮是非竞争性脑N-甲基-D-天门冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂。动物实验证实,氯胺酮可减少前脑缺血模型中神经元坏死且能改善受损神经元功能,并认为氯胺酮的脑保护机制为:通过阻断NMDA受体,降低交感神经兴奋性,减少NMDA受体介导的离子内流[10]。有研究表明:术前使用亚麻醉剂量的氯胺酮进行预处理可以降低心脏手术患者POCD的发病率[11]。本研究中,我们选用小剂量利多卡因和氯胺酮进行麻醉干预显著降低了老年胃肠道肿瘤患者POCD的发病率。原因可能是:由于药物的协同作用,钠离子通道和NMDA受体通道同时被阻断,脑内多巴胺增加,有利于学习和记忆功能的维持[12]。

S-100β蛋白和NSE是常用于POCD脑损伤研究的2个血清学指标,其浓度变化可反映脑损伤严重程度及预后[13]。本研究结果发现,术毕时对照组血清S-100β蛋白和NSE浓度均较术前明显升高且显著高于干预组;术后1 d,对照组血清S-100β蛋白浓度降至术前水平,而NSE浓度仍较术前明显升高且显著高于干预组,对照组POCD发病率显著高于干预组。表明静脉输注小剂量利多卡因和氯胺酮进行麻醉干预可以减轻手术麻醉对老年患者的脑损伤作用,进而减少POCD的发生。

机体免疫系统可被手术创伤激活,导致强烈的炎症反应,故手术患者的中枢神经系统和外周组织内都存在炎症细胞因子的增加,并且增加的程度与认知功能下降的程度相关[14]。IL-6是一种广泛参与中枢神经系统疾病病理生理过程的炎症细胞因子[15]。研究证实,术前给予小剂量氯胺酮可抑制巨噬细胞释放IL-6等炎症因子,从而减弱患者术后炎症反应[16]。本研究结果显示,对照组血清IL-6浓度于术毕时、术后1 d及术后2 d均较术前明显升高且显著高于干预组,表明麻醉干预可能通过减轻手术创伤所致的炎症反应起到一定的脑保护作用。

综上所述,选用小剂量利多卡因和氯胺酮静脉输注进行麻醉干预可以降低老年胃肠道肿瘤患者POCD的发病率,可能与其降低患者血清S-100β蛋白、NSE及IL-6浓度有关。建议对存在POCD危险因素的老年胃肠道肿瘤患者术中采用小剂量利多卡因复合氯胺酮静脉输注进行麻醉干预以减少POCD的发生。

参考文献:

[1] Martin KK, Wigginton JB, Babikian VL, et al. Intraoperative cerebral high-intensity transient signals and postoperative cognitive function: a systematic review[J]. Am J Surg, 2009, 197(1): 55-63.
[2] 倪 艳, 葛继荣, 王忠云. 静注利多卡因对老年患者术后早期认知功能的影响[J]. 江苏医药, 2010, 36(22): 2646-7.
[3] 张晓栋, 朴美花, 王艳姝, 等. 亚麻醉剂量氯胺酮与右美托咪定对老年骨科全麻患者早期术后认知功能障碍的影响[J]. 吉林大学学报:医学版, 2013, 39(1): 133-7.
[4] 张全云, 石翊飒. 利多卡因复合氯胺酮对全脑缺血大鼠海马细胞凋亡的影响[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2009, 30(3): 206-9.
[5] Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study [J]. Lancet, 1998, 351(916): 857-61.
[6] Bazzani C, Mioni C, Ferrazza G, et al. Involvement of the central nervous system in the protective effect of melanocortins in myocardial ischaemia/reperfusion injury[J]. Resuscitation, 2002, 52 (1): 109-15.
[7] Lei B, Popp S, Capuano-Waters C, et al. Lidocaine attenuates apoptosis in the ischemic penumbra and reduces infarct size after transient focal cerebral ischemia in rats[J]. Neuroscience, 2004, 125 (3): 691-701.
[8] 崔伟华, 谭 红, 韩如泉, 等. 复合应用小剂量利多卡因减轻瑞芬太尼停药后疼痛的研究[J]. 临床麻醉学杂志, 2011, 27(10): 956-8.
[9] Lee P, Russell WJ. Preventing pain on injection of propofol: a comparison between lignocaine pre-treatment and lignocaine added to propofol[J]. Anaesth Intensive Care, 2004, 32(4): 482-4.
[10] Reeker W, Werner C, Möllenberg O, et al. High-dose S(+)-ketamine improves neurological outcome following incomplete cerebral ischemia in rats[J]. Can J Anaesth, 2000, 47(6): 572-8.
[11] Hudetz JA, Iqbal Z, Gandhi SD, et al. Ketamine attenuates post-operative cognitive dysfunction after cardiac surgery [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2009, 53(7): 864-72.
[12] Homayoun H, Moghaddam B. NMDA receptor hypofunction produces opposite effects on prefrontal cortex interneurons and pyramidal neurons[J]. J Neurosci, 2007, 27(43): 11496-500.
[13] Van Munster BC, Korse CM, De Rooij SE, et al. Markers of cerebral damage during delirium in elderly patients with hip fracture [J]. BMC Neurol, 2009, 9: 21.
[14] Buvanendran A, Kroin JS, Berger RA, et al. Upregulation of prostaglandin E2 and interleukins in the central nervous system and peripheral tissue during and after surgery in humans [J]. Anesthesiology, 2006, 104(3): 403-10.
[15] Hu Z, Ou Y, Duan K, et al. Inflammation: a bridge between postoperative cognitive dysfunction and Alzheimer's disease [J]. Med Hypotheses, 2010, 74(4): 722-4.
[16] Lankveld DP, Bull S, Van Dijk P, et al. Ketamine inhibits LPS-induced tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 in an equine macrophage cell line[J]. Vet Res, 2005, 36(2): 257-62.

(编辑:黄开颜)